

REFERENCE

NO.

4

In re application of: Tony Wai-Chiu So et al.

Application No.: 09/673,872

Filing Date: December 4, 2000

Attorney Docket No.: 021706-000800US

New salts of minoxidil with polyanions, e.g. poly-styrene sulphonate - useful in slow release topical compsns. for treating alopecia and hair loss

Patent Assignee: ZAPPIA V

Inventors: DEROSA M

Patent Family

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|----------|--------|------|
| EP 211268 | A | 19870225 | EP 86109454 | A | 19860710 | 198708 | B |
| JP 62036367 | A | 19870217 | JP 86170714 | A | 19860718 | 198712 | |
| IT 1201436 | B | 19890202 | | | | 199120 | |
| EP 211268 | B | 19910918 | | | | 199138 | |
| DE 3681529 | G | 19911024 | | | | 199144 | |

Priority Applications (Number Kind Date): IT 8521654 A (19850719)

Cited Patents: A3...8803; AU 50809; BE 560809; DE 1944694; EP 188793 ; No search report pub.; WO 8302558

Patent Details

| Patent | Kind | Language | Page | Main IPC | Filing Notes |
|---|------|----------|------|----------|--------------|
| EP 211268 | A | E | 10 | | |
| Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE | | | | | |
| EP 211268 | B | | | | |
| Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE | | | | | |

Abstract:

EP 211268 A

Salts (A) of 2,4-diamino-6-piperidino-pyrimidine-3-oxide (I; minoxidil) with polyanions (II) contg. strong or weak acid gps. on the polymeric structure are new. Pref. (II) are poly- or meta-phosphates; polystyrene sulphonates; polyvinyl sulphonates sulphates or phosphates; poly(meth)acrylates or polydextran sulphates, and the stoichiometric ratio is 0.1-1 mole (I) per g/equiv. polymer.

Slightly-soluble (A) are made by pptn. in acidic soln. with the polyanion. Soluble, poorly-dissociated salts can be made by adding excess polyanion to the slightly soluble salt, or by addn. of an acidic (I) soln. to a polyanion soln., outside the stoichiometric range corresponding to pptn. The (I) soln., pref. 2-200mM, is acidic, pref. pH 2-45, and is added to a soln. of (II) of the same pH.

USE/ADVANTAGE - (A) are useful as slow-release forms of (I), which is known as a vasodilator. They are formulated for topical application as lotions, ointments, sprays, etc., pref. contg. 1-10 wt.% active ingredient expressed as (I), for treatment or prevention of alopecia or hair loss. Such compsns. have high

viscosity and adhesion to the skin.

0/1

EP 211268 B

Salts (A) of 2,4-diamino-6-piperidino-pyrimidine-3-oxide (I; minoxidil) with polyanions (II) contg. strong or weak acid gps. on the polymeric structure are new. Pref. (II) are poly- or meta-phosphates; polystyrene sulphonates; polyvinyl sulphonates sulphates or phosphates; poly(meth)acrylates or polydextran sulphates, and the stoichiometric ratio is 0.1-1 mole (I) per g/equiv. polymer.

Slightly-soluble (A) are made by pptn. in acidic soln. with the polyanion. Soluble, poorly-dissociated salts can be made by adding excess polyanion to the slightly soluble salt, or by addn. of an acidic (I) soln. to a polyanion soln., outside the stoichiometric range corresponding to pptn. The (I) soln., pref. 2-200mM, is acidic, pref. pH 2-45, and is added to a soln. of (II) of the same pH.

USE/ADVANTAGE - (A) are useful as slow-release forms of (I), which is known as a vasodilator. They are formulated for topical application as lotions, ointments, sprays, etc., pref. contg. 1-10 wt.% active ingredient expressed as (I), for treatment or prevention of alopecia or hair loss. Such compsns. have high viscosity and adhesion to the skin. (10pp Dwg.No 0/1)

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 351 Accession Number 7051516

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-36367

⑬ Int. Cl.
 C 07 D 239/50
 A 61 K 7/00
 7/06

識別記号 庁内整理番号 ⑭公開 昭和62年(1987)2月17日
 7166-4C
 7306-4C
 7417-4C 審査請求 未請求 発明の数 5 (全9頁)

⑤発明の名称 ミノキシジル塩、その製法およびそれを有効成分とする外用剤または化粧料

⑥特願 昭61-170714

⑦出願 昭61(1986)7月18日

優先権主張 ⑧1985年7月19日 ⑨イタリア(I.T.) ⑩21654A/85

| | | |
|------|-------------------|--|
| ⑪発明者 | ヴィンチエンツオ・ザ ツピア | イタリア共和国、ナポリ、ピア サン ジアコモディ カ ブリ 109/ア |
| ⑫発明者 | マリオ・デ・ローサ | イタリア共和国、ナポリ、ピア ニコラルジ 188 |
| ⑬出願人 | ヴィンチエンツオ・ザ ツピア | イタリア共和国、ナポリ、ピア サン ジアコモディ カブリ 109/ア |
| ⑭出願人 | マリオ・デ・ローサ | イタリア共和国、ナポリ、ピア ニコラルジ 188 |
| ⑮代理人 | 弁理士 朝日奈 宗太 | 外1名 |

明細書

1 発明の名称

ミノキシジル塩、その製法およびそれを有効成分とする外用剤または化粧料

2 特許請求の範囲

- 2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-3-オキシドと重合体構造上に強酸基または弱酸基を含んでいるポリアニオンとの塩。
- ポリアニオンがポリホスフェート、メタホスフェート、ポリスチレンスルホン酸塩、ポリビニルスルホン酸塩、ポリビニル硫酸塩、ポリビニルホスフェート、ポリアクリレート、ポリメタクリレートおよびポリデキストラノ硫酸塩よりなる群から選ばれたものである特許請求の範囲第1項記載の塩。
- ポリアニオン1グラム当量あたり2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-3-オキシドが0.1~1.0モルの範囲内の化学量論比で

ある特許請求の範囲第1項または第2項記載の塩。

4 ポリアニオンで酸性とされた状態で沈殿させることによりえられ、かつわずかに可溶性である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の塩。

5 わずかに可溶性の塩に過剰のポリアニオンを加えて可溶化するか、または沈殿を生じない化学量論比の範囲内でポリアニオン溶液に2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-3-オキシドの酸性溶液を加えることにより可溶化することによりえられ、かつ可溶でわずかにしか解離しない特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の塩。

6 酸性のpHの2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-3-オキシド溶液を室温で搅拌下に同じpHの水溶性ポリアニオンの溶液と混合し、えられだ沈殿をデカンテーションで回収し、過濾または遠心分離したのち水洗し、真空下に蒸発乾燥または凍結乾燥することを特

微とする2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドのポリアニオン塩の製法。

7 所定のpHのポリアニオン溶液と同じpHの2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドの酸性溶液に加え、沈澱が完全に溶解するまで室温下で攪拌しつづけることを特徴とする可溶でかつわずかにしか解離しない2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドのポリアニオン塩の製法。

8 所定のpHのポリアニオン溶液を室温で攪拌下に同じpHの2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドの酸性溶液に加え、ポリアニオン溶液の添加を沈澱が生ずるまでに停止することを特徴とする可溶でかつわずかにしか解離しない2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドのポリアニオン塩の製法。

9 2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドと重合体構造上に強酸基または弱酸基を含んでいるポリアニオンとの塩を有

効成分として含有する外用剤または化粧料。

10 ローション、軟膏、スプレー、シャンプー、クリーム、バームまたは溶液の形で局部投与剤の形に製剤化されてなる特許請求の範囲第9項記載の外用剤または化粧料。

3 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は新規化合物である2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドの水溶性ポリアニオン塩、その製法、およびそれを効成分として含有する外用剤または化粧料に関する。

【従来の技術】

2,4-ジアミノ-6-ビペリジノーピリミジン-8-オキシドは一般名でミノキシジル(minoxidil)と称される化合物であり、著しい血管拡張活性を有する合成薬である。

ミノキシジルはその薬理活性のため、10年来種々の病因の抗高血圧剤として経口剤の形で用

いられている。患者の殆んど全部に年齢や性別に関係なく、薬剤の投与による副作用により多毛症現象が生ずる。

最近の文献により、ミノキシジルの局部投与が各種の脱毛の治療に効果を奏することが広く報告されてる〔フェントン・ディ・エイ (Fenton D.A.) ら、ジャーナル・ロイヤル・ソサイエティ・オブ・メディシン (J.ROYAL Soc. Med.) 75, 983(1982) ; フェントン・ディ・エイら、ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル (British Med. J.) 287, 1015(1983) ; ウェイス・ヴィ・シー (Velas V.C.) ら、アクタ・デルマトロジカ (Acta Derm.) 120, 457(1984) ; ウエスター・アール・シー (Wester R.C.) 、ジャーナル・オブ・インベスティゲイション・ダーマトロジ (J. Invest. Dermatol.) 82, 515(1984) ; ウェイス・ヴィ・シーら、ジャーナル・オブ・インベスティゲイション・ダーマトロジ 82, 90(1984)〕。

ミノキシジルが多毛症を誘発するメカニズム

の詳細は不明であるが、有力な説の1つによれば、ミノキシジルの血管拡張作用の能力に関連して、小脳での血流が増大する結果、毛髪の新生が起こるものと考えられている。

ごく最近、ミノキシジルが免疫調整剤として働き、ミノキシジルと脱毛に影響を受けた真皮領域における毛包周囲の浸潤の様相との間に相関関係が存在していることが示された。

【発明で解決しようとする問題点】

本発明者らは、ミノキシジルをエタノール、イソプロパノールおよび水の3つの系に溶解、または軟膏中に分散させたものにつき、皮膚に塗布して試験を行なった。

その結果、良好な結果をうるためにはつきの点が関与していることが判明した。

(1) 効成分を連続的に撒かすための系統的な治療 (現在の製剤では1日に3~4回塗布することが必要である)

(2) 用いる剤形に従って、3~6ヶ月に亘る長期間の治療

(3) 短時間に治療効果をうるための閉塞性
(occlusive) の処方

これらの実験でえられた知見に基づき、皮膚のレベルで有効成分を徐々に放出することを可能にするミノキシジルの閉塞性製剤が理想的なものであると結論づけられる。

この処方によれば、塗布の回数を減らすことができ、さらに毛髪小胞に皮膚レベルで作用を及ぼす最適濃度で有効成分を通常の効力をもつつ与えることができ、しかも急速な吸収およびミノキシジルの高い血管拡張作用によって同時に生ずる留まない低血圧効果を避けることができる。とくに後者は脱毛にミノキシジルを広範囲に用いるばあいにもっとも重大な障害となるものである。

〔問題点を解決するための手段〕

かかる課題が、ミノキシジルのアンオン型の水溶性高分子電解質塩を用いるときに解決されることが見出された。

すなわち本発明は、ミノキシジルと重合体構

pH 5までの水溶液中のミノキシジルのチャージ状態および構造上の特性は、ミノキシジル分子とアニオン型の水溶性高分子電解質の間にチャージされているサイトとの間の安定でかつ特殊な相互作用を与えている。

この相互作用の結果、解離定数が小さいことで特徴づけられるわずかに可溶なまたは可溶な塩を形成する。

この塩の化学量論比は、(a)反応に用いられたミノキシジルとポリアニオンの比率、(b)反応溶媒の種類とpH、(c)ポリアニオンの化学的性質、など多くのファクターに依存する。一般に、わずかに可溶な塩の生成は、ミノキシジルのモル数/ポリアニオンの等量の比が1ないし0.1を下回る値のものを用いて行なわれる。この塩の化学量論比は、1つのポリアニオンについては沈殿段階でのpHの関数となる。

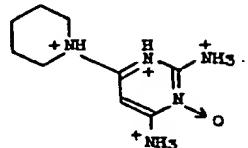
たとえばポリアニオンが強酸であってpHを4.5まで上げるばあい、塩中のミノキシジルのモル数/ポリアニオンの等量の比を高める。反

逆上に強酸基または弱酸基を含むポリアニオンとの塩に関する。

かかるミノキシジル塩は、高い塗布能を有する閉塞型の徐放性局所投与剤の有効成分として特に適しており、脱毛や抜け毛の治療や防止に有効である。

〔作用および実施態様〕

ミノキシジルの水溶性をコントロールするチャージ状態は、ミノキシジル中にプロトン化するサイトが多いので、溶媒のpHに依存する。中性pHではミノキシジルの疏水性は高く、水溶性はきわめて低い。対照的にpH4.5までの酸性溶媒中ではミノキシジルの溶解性はきわめて高くなる。なぜなら、溶媒の酸性度により、つぎに示すように、最高4個の正の電荷を有するポリカチオンとしての挙動を示すからである。



応溶媒中にアニオンとカチオンが存在することにより、電気的に中性の塩が沈殿する。

本発明の多くのミノキシジル塩は、反応溶媒にさらにポリアニオンを加えることにより再び溶解させることができる。

この挙動は多数のチャージイオンをもつ高分子電解質とミノキシジルとの塩において典型的にみられ、またこの点で共通のイオンを加えると溶解度が減少する従来のわずかに可溶なミノキシジル塩と明確に区別できる。

ミノキシジルとポリアニオンの静電的相互作用と不均一に負にチャージされたポリアニオンの表面における微小領域の特別な状況との協同作用により、ポリアニオンとミノキシジルとの可溶な塩はわずかにしか解離しておらず、また水中でミノキシジルカチオンは負にチャージされている高分子と強固な相互作用を有している。

水性溶媒中で、水溶性および水不溶性のミノキシジル塩は、有効成分が主としてポリアニオンに結合した形であるか、わずかに解離したイ

オンの形で存在する平衡状態にあることで特徴づけられる。薬剤の皮膚吸収のばあいのように平衡状態から有利のイオンが連続して除かれる系においては、ミノキシジルーポリアニオン塩は解離の方向へ向けて連続的な変位が生ずる。換言すれば、その塩は徐放性の系のごとき挙動を示し、動力学的なプロフィールのもとに吸収プロセスによってコントロールされる。その吸収プロセスは塩の分子量が大きいので、ミノキシジルーポリアニオン塩に直接の影響は及ばないであろう。

ミノキシジルーポリアニオン塩の徐放性の直接的な実験的証明は、第1図に示す透析平衡試験 (dialysis equilibrium test) によってえられる。ポリアニオンおよびそれとミノキシジルとの塩を透過させない透析膜を用いることにより、しばらく後の遊離のミノキシジルとポリアニオンに結合したミノキシジルとの平衡がえられる。透析液を置き換えると、塩がさらに解離して平衡が回復する。この方法により、一定

でかつ均一な有効成分の吸収で特徴づけられる皮膚レベルでの薬剤の徐放作用を試験管内で再現できる。そのような作用は塩の連続的な解離によって与えられる。

本発明のミノキシジルーポリアニオン塩は特に局所投与 (外用) に有利である。なぜなら、高分子量であるから粘着性および接着性に富み、したがって製剤の付着力が著しく増大し、皮膚にしっかりと付着し、閉塞型の塗布状態の持続性を高めることができる。

ポリアニオンの構造上の特徴および分子量は、有効成分の最適付着力を連続的に調節するパラメータである。このパラメータは薬理作用上きわめて重要なものであり、すでに閉塞型製剤がより短時間に治療効果を与えることは述べた。

わずかに水溶性のミノキシジルーポリアニオン塩は、適切なキャリヤ系においても用いられる。

通常、本発明のミノキシジルーポリアニオン塩はミノキシジルと強酸または弱酸のポリアシ

ツドから製造される。強酸から誘導されるポリアニオンの例としては、高分子量にアニオンをり返し含むポリマーまたはコポリマーがあげられ、たとえば $-SO_3^-$ 基を含むポリエチレンスルホン酸塩、ポリスチレンスルホン酸塩など、 $-OSO_3^-$ 基を含むポリビニル硫酸塩、ポリテキストラン硫酸塩など、 $-O-PO_3^{2-}$ 基および $-O-PO_3^{2-}H$ 基を含むポリビニルホスファートなど、 $-O-P(=O)(O^-)$ 基を含むポリホスフェート、メタ

ホスフェートなどがあげられる。弱酸から誘導されるポリアニオンの例としては $-COO^-$ 基を含むポリマーまたはコポリマー、たとえばポリアクリレート、ポリメタクリレート、カルボキシメチルセルロース、ポリガラクトウロネートなどがあげられる。ポリアニオンの分子量に関する限り、塩の生成方法は前記パラメータによって厳密にはコントロールされない。

事実、酸性溶媒中でいずれのポリアニオンも

広い分子量範囲でわずかにしか解離しないミノキシジル塩を生成することが一般に観察される。その範囲はポリアニオンの水溶性において上限を有し、また高分子電解質としてその分子を分類しうる重合度 (ドティ・ピー (Doty P.) ら、『ポリメリック・エレクトロライツ (Polymeric Electrolytes)』、アニュアル・リビュー・オブ・フィジカル・ケミストリ (Annual Review of Physical Chemistry) 3, 81 (1952) において下限を有する。

本発明のミノキシジルーポリアニオン塩の製造は、酸性のミノキシジル溶液 (好ましいpHは2.0 ~ 4.5) に同じpHのポリアニオン溶液を生ずる沈殿の最大になるまで加えることにより行なう。ポリアニオンをさらに加えると、通常沈殿の溶解を生ずると共に、わずかにしか解離しない水溶性の塩を生成する。

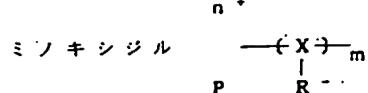
ミノキシジル塩の沈殿は極希釈溶液 ($< 1 \mu M$) で行なうことができるが、2 ~ 200 μM の濃度の溶液で行なうのが好ましい。

わざかに水溶性のある種のポリアニオンのミノキシジル塩の化学量論比は、沈殿を行なう溶媒のpHに従つてある間隔において変更することができる。

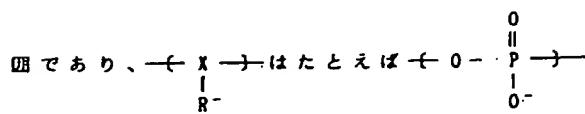
わずかにしか解離しない水溶性のミノキシジル塩の化学量論比は、沈殿を再び可溶化するために加えられるポリアニオニンの量に依存する。水溶性および水不溶性の2種類の塩の生成は、ポリアニオニン溶液にミノキシジル溶液を加えることにより行なうことができる。

ミノキシジルのモル数／ポリアニオンの等量の比が大きいことで特徴づけられるわずかにしか解離しない水溶性塩は、一定のpHで沈殿が生ずるときに反応を抑制することによってえられる。ミノキシジルの追加は塩の定量的沈殿を惹起します。

ミノキシジル-ポリアニオン塩溶液のpHは次式により表わされうるであろう。



(式中、 η は沈没 h の関数であって 1 ~ 4 の範



(ポリホスフェートまたはメタホスフェート)を示すか、あるいは ---X--- は $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ または $\text{---CH}_2\text{---}$ を示し、Rが SO_3^- 、 ---OSO_3^- 、 $\text{---OPO}_3\text{H}^-$ または ---COO^- の1つを示す)

塩の沈殿が 10% の化学量論比を有するものであるはあい、溶媒中のアニオンまたはカチオンが塩の電気的中性の維持に寄与する。

本発明の製法は便利でありかつ低成本で行なうことができる、特に工業的レベルで行なうのに適する。

本発明のミノキシジルーポリアニオン塩は徐放性の局所投与剤（外用剤）および化粧料の有

幼成分として有用である。その薬理作用は解離したミノキシジルによって奏される。通常ミノキシジルに換算して2～5%の溶液を5～50ml/日投与する。なお、後述の実施例1でえた塩の2%溶液を30日間ウサギの皮膚に塗布したこと、何ら異常は認められなかった。

本発明の外用剤および化粧料は、劣化防止剤、界面活性剤、香料、保存料、着色剤などのキャリヤや賦形剤を含む軟膏、ローション、クリーム、シャンプー、ゲル、スプレー、バームなどの剤形に調製することができる。有効成分（ミノキシジル）の濃度としては 1~10% が好ましい。

本発明の外用剤および化粧料は有効成分を連続して調節された量を放出するので、従来の製剤よりもすぐれた効果を奏する。したがって、通常1日1回の塗布でよい。

つぎに本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

寒症例 1

ミノキシジル 200g を蒸溜水 200L に懸濁した。攪拌下に 1M-HCl を最終 pH が 3.5 になるように注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液の濃度が 40mM になるように水を 250L 加えた。激しく攪拌しながらこの溶液をポリバラスチレンスルホン酸ナトリウム ($M_w = 7 \times 10^4$) の pH が 3.55 に調整されている 0.4N 溶液 7.5L に徐々に加えた (ポリアニオングの等量 (equivalent weight-183))。

この溶液のUVスペクトルは、ミノキシジルの最大特性吸収が 283nm (モラー ϵ (molar ϵ) - 14,700) に認められたが、低波長域のミノキシジルの第2の最大特性吸収 (229nm、モラー ϵ - 29,000) はポリアニオンのベンゼンのクロモファ (crosophore) の吸収スペクトルに重なっていた。わずかにしか解離しないミノキシジルのポリバラスチレンスルホン酸塩の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($^2\text{H}_2\text{O}$ 、pH 8.5) は正確な積分比において、ポリアニオンでは 6.7.5 (6H : ベンゼン

ン環のH3と5)、0.5(6) : ベンゼン環のH2と6)、1.4(9H : -CH₂ -CH) に、ミノキシジルではδ 3.0(2H : H2' と 6')、1.2(1H : H4')、1.1(2H : H3' と 5') にシグナルが認められた。実際の実験条件のもとでは芳香環の5位のプロトンは重水素溶媒と完全に置換されており、¹H-NMRスペクトルではそのシグナルを見るることはできない。このスペクトル分析の結果は、溶液中ではこのミノキシジル塩は解離していない状態で存在していることを明確に示している。事実、カチオンのシグナルは、ポリアニオンに生ずると同様に、それに属する多重度を失ない、プロードなシグナルとして現われ、同じpHで現われるミノキシジルのシグナルに比して0.25倍高い領域にシフトした。透析膜(カットオフリミット～10,000)を透過したUV吸収性物質のUV-および¹H-NMRスペクトル特性は、その物質がミノキシジルであることを示していた。

このようにしてえられたミノキシジルのポリ

うに注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液が167mMになるように水を20ml加えた。激しく搅拌しながらこの溶液にポリバラスチレンスルホン酸ナトリウム(Mw=6×10⁵)のpHが2.4に調整されている0.3N溶液0.5mlをゆっくり加えた(ポリアニオンの等量～1/2)。乳濁状エマルジョンの形成が直ちに認められ、凝固しはじめ、緻密な白沈を生じた。この沈殿はデカンテーションにより回収できた。水で洗浄したのち、沈殿物を真空中に乾燥し、白色結晶175gを得た。このものは吸湿性のないものであり、細かく砕かれていた。

0.5gの0.68Nポリバラスチレンスルホン酸塩溶液に再度懸濁した前記沈殿物は容易に可溶化され、わずかにしか解離していない塩を生じた。そのUV-および¹H-NMRスペクトル特性および平衡透析試験における挙動は実施例1の塩と同様であった。

塩の懸濁液につき直接平衡透析試験を行なっ

バラスチレンスルホン酸塩は粘稠であり、室温では、不明確ではあるが、その物性は変化しない。

実施例2

分子量6×10⁵のポリバラスチレンスルホン酸ナトリウムを用いたほかは実施例1と同様にして、ミノキシジル塩をえた。えられた塩のスペクトル特性および平衡透析試験における挙動は実施例1の塩と同じであった。実施例1の塩との唯一の違いは、より粘稠であった点である。

実施例3

ミノキシジルとポリバラスチレンスルホン酸ナトリウムのpHを4.4としたほかは実施例1と同様にしてミノキシジル塩をえた。

えられた塩のスペクトル特性および平衡透析試験における挙動は実施例1の塩と同じであった。

実施例4

ミノキシジル69.7gを蒸留水1.5Lに懸濁した。搅拌下に1N-HClを最終pHが2.4になるよ

た結果は、後述のものと同じく、溶液中のミノキシジルイオンとポリアニオンに結合しているミノキシジルとの間に平衡が存在していることを示している。

実施例5

ミノキシジル62.7gを蒸留水25Lに懸濁した。搅拌下に2N-HClを最終pHが4.4になるように注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液の最終濃度が0.1Nになるように水を80ml加えた。激しく搅拌しながらこの溶液にポリバラスチレンスルホン酸ナトリウム(Mw=5×10⁵)のpHが4.4に調整されている0.3N溶液10Lをゆっくり加えた。白沈が生じ、沈殿をデカンテーションで回収した。

水で洗浄したのち真空中で乾燥し、白色結晶性图形物1.045gを得た。この沈殿をポリバラスチレンスルホン酸ナトリウムの0.3N溶液(pH4.4)200mlに再度懸濁させると容易に溶解し、わずかにしか解離していない塩を生じた。このもののUV-および¹H-NMRスペクトル特性およ

び平衡透析の導動は実施例1の塩と同様であった。塩の懸濁液について行なった平衡透析の結果はミノキシジルとポリアニオンに結合したミノキシジルとの間の平衡の存在を示していた。

実施例6

ミノキシジル 104g を蒸留水 9L に懸濁した。搅拌下に 1N-HCl を最終 pH が 4.4 になるように注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液の最終濃度が 50mM となるように水 10L 加えた。激しく搅拌しながらこの溶液にポリアクリル酸ナトリウム ($M_w = 2.5 \times 10^5$) の pH が 4.4 に調整されている 1N の溶液を加えた。(ポリアニオンの等量 - 71)。白沈が生じ、デカンテーションによりその沈殿物を回収した。

水洗後、真空下で乾燥して白色結晶性の固体物 190g をえた。このものは細かく砕けていた。透析膜(カットオフリミット ~ 10,000)を通過した UV 吸収性物質の UV- および 1H -NMR スペクトル特性はミノキシジルの特性 (283nm および

1H -NMR スペクトル特性は 283nm および 329nm ならびに δ 1.1, 1.2 および 3 であり、ミノキシジルの特性と一致した。なおヘキサメチルホスフェートは 1H -NMR ではシグナルを与えない。

このものの懸濁液について平衡透析を行なった結果は、ミノキシジルイオンとミノキシジル塩中に見られるポリアニオンとの間の平衡の存在を示していた。

実施例7

ミノキシジル 20g を蒸留水 9L に懸濁した。搅拌下に 1N-HCl を最終 pH が 4.4 になるように注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液の濃度が 0.1N となるように水 10L 加えた。激しく搅拌しながらこの溶液をポリデキストララン硫酸ナトリウム ($M_w = 5 \times 10^5$) の pH が 4.4 に調整されている 1N の溶液 5L に徐々に加えた(ポリアニオンの等量 - 257)。

この溶液の UV スペクトルは、ミノキシジルの最大特性吸収が 283nm (モラーペ - 14,700)

329nm, D₂O 中で δ 1.1, 1.2 および 3) を示した。この特性はミノキシジルに関するものであり、透析膜の上流に残った溶液はポリアクリル酸の特性を示した。すなわち 1H -NMR の正確な積分比において 1.8 および 2.2 δ にシグナルが現われるが、いずれもブロードであり、それぞれポリマー鎖中のメチレン基とメチン基に相当している。

実施例8

ミノキシジル 10.4g を蒸留水 0.9L に懸濁した。搅拌下に 1N-HCl を最終 pH が 3.2 となるように注意しながら加え、ミノキシジルを完全に溶解した。ミノキシジル溶液の濃度が 50mM となるように水 1L 加えた。激しく搅拌しながらこの溶液をヘキサメチルホスフェートの 0.1N 溶液 (pH 3.2) にゆっくり加えた(ポリアニオンの等量 - 79)。粘稠な沈殿が生じ、デカンテーションにより回収した。

水洗後、真空下で乾燥し、白色結晶性の固体物 12g をえた。この塩の透析後の UV- および

および 229nm (モラーペ - 29,000) に認められた。わずかにしか解離していないミノキシジルのポリデキストララン硫酸塩は正確な積分比において、ポリアニオンでは δ 3.0 ~ 6.0 (30H) に、ミノキシジルでは δ 3.0 (2H: H2' と 6') 1.2 (1H: H4'), 1.1 (2H: H3' と 5') にシグナルが認められた。このスペクトル分析の結果は、溶液中ではこのミノキシジル塩は解離していない状態で存在していることを明確に示している。

このものの懸濁液について平衡透析試験を行なった結果は、ミノキシジルイオンとミノキシジル塩中に見られるポリアニオンとの間の平衡の存在を示していた。

実施例9

前記平衡透析試験において、透析水中に存在するミノキシジルイオンのモル数の経時変化を第1図に示す。

第1図中、-△- は pH 4.4 におけるミノキシジルクロライドを 0.45 ミリモル含む溶液 10mL についてであり、-▲- は pH 4.4 におけるわず

かにしか解離していないミノキシジルのポリバラスチレンスルホン酸塩（実施例1でえられたもの。化学量論比、ミノキシジルのモル数：ポリアニオンの等量 = 1 : 3）を 0.45 ミリモル含む溶液 10ml についてであり、また - ● - は pH 4.4 におけるわずかに可溶なミノキシジルのポリアクリル酸塩（実施例6でえられたもの。化学量論比、ミノキシジルのモル数：ポリアニオンの等量 = 1 : 3）の 0.45 ミリモル含む溶液 10ml についてである。これらは透析膜を介して pH 4.4 の水 130ml と平衡にされている。

矢印で示される点で平衡状態に達したとき平衡状態の溶液を取り除き、再び新たな平衡状態になるまで水 130ml で置き換える。ミノキシジルクロライド溶液は急速に平衡に達し、ミノキシジルの約 80% が透析膜の外側に見出せるが、ポリアニオン塩のばあいは膜を通してミノキシジルイオンの一部のみが出る点で特徴づけられる。一方残部は化学平衡論にのどり、不透過性で解離しないの形で残っている。

これらの結果より、ミノキシジルのポリアニオン塩からミノキシジルイオンを完全に移動させるには、平衡状態の溶液を水で置き換えることにより平衡状態からミノキシジルイオンを連続して除くことが要求される。この現象は局所投与における有効成分の皮膚吸収に応用できる。

これらの結果はミノキシジルのポリアニオンの解離において平衡が存在することを示している。

実施例 10（処方例）

（2% ミノキシジル溶液）

| | |
|-----------------------------------|---------|
| ミノキシジルのポリスチレンス | |
| ルホン酸塩 (Mv = 7 × 10 ⁴) | 7.892 g |
| NaOH(1N) | 0.8 ml |
| ニバジン (Nipagine) | 0.1 g |
| ニバゾール (Nipasol) | 0.04 g |
| 蒸留水 | |
| | 残量 |
| | 計 100ml |

（2% ミノキシジル溶液）

ミノキシジルのポリスチレンス

| | |
|-----------------------------------|---------|
| ルホン酸塩 (Mv = 6 × 10 ⁴) | 7.821 g |
| NaOH(1N) | 0.8 ml |
| ニバジン | 0.1 g |
| ニバゾール | 0.04 g |
| 蒸留水 | |
| | 残量 |
| | 計 100ml |

（6% ミノキシジル溶液）

| | |
|-----------------------------------|----------|
| ミノキシジルのポリスチレンス | |
| ルホン酸塩 (Mv = 7 × 10 ⁴) | 22.676 g |
| NaOH(1N) | 2.0 ml |
| ニバジン | 0.1 g |
| ニバゾール | 0.04 g |
| 蒸留水 | |
| | 残量 |
| | 計 100ml |

（6% ミノキシジル溶液）

| | |
|-----------------------------------|----------|
| ミノキシジルのポリスチレンス | |
| ルホン酸塩 (Mv = 6 × 10 ⁴) | 22.863 g |
| NaOH(1N) | 2.0 ml |
| ニバジン | 0.1 g |
| ニバゾール | 0.04 g |

4 図面の簡単な説明

第1図はミノキシジル塩の平衡透析試験における透析水中のミノキシジルイオンの経時変化を示すグラフである。

特許出願人 ヴィンセント・ザッピア

ほか 1 名

代理人弁理士 朝日奈 宗太 ほか 1 名

図 1

